

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. med. et phil. G. Wolf-Heidegger

Über das Verhalten der Milz bei hypophysektomierten Ratten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Peter Bürgi

von Solothurn



BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK

Genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. G. Wolf-Heidegger

Tag der Promotion: 21. Dezember 1957

Erschienen in «Acta Anatomica», Vol. 36, No. 3 (1959)

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. med. et phil. G. Wolf-Heidegger

ÜBER DAS VERHALTEN DER MILZ BEI HYPOPHYSEKТОMIERTEN RATTEN

Von P. BÜRGI

I. Einleitung

Bei einem Fall von hypophysärem Infantilismus fanden *Schoenberg* und *Wolf-Heidegger* [1941] eine nur geringe Zahl spärlich ausgebildeter Milzkörperchen sowie ein völliges Fehlen der Reaktionszentren im lymphatischen Gewebe der Milz. Als mögliche Ursache für dieses Verhalten des lymphatischen Gewebes wurde das Fehlen eines lymphatotropen hypophysären Faktors zur Diskussion gestellt. Entsprechende morphologische Befunde finden wir in der Beschreibung eines Falles von hypophysärem Zwergwuchs durch *Kraus* [1919].

Bei hypophysektomierten Hunden haben bereits *Ascoli* und *Legnani* [1913] eine Fibrosierung der Milz mit Follikelatrophie nachgewiesen. *Houssay* und *Lascano-Gonzalez* [1934] hingegen konnten diese Feststellungen in ihren Untersuchungen nicht bestätigen; sie berichteten sogar, eine Vermehrung der Follikel gefunden zu haben. In seinen Untersuchungen an hypophysektomierten Ratten beobachtete *Smith* [1930] einen Gewichtsverlust der Milz – wie auch der Nieren –, wobei das Milzgewicht der hypophysektomierten Tiere rund 50 % desjenigen der Kontrolltiere betrug. Diese Gewichtsreduktion war relativ größer als die Abnahme des allgemeinen Körpergewichts, die als Folge der Hypophysektomie festgestellt wurde. Die Milzatrophy konnte durch Implantation von Hypophysenvorderlappen bis zu annähernd normalen Verhältnissen ausgeglichen werden. Ein deutlicher Gewichtsverlust der Milz bei hypophysenlosen Ratten ergibt sich auch aus den Untersuchungen von *Perla* [1936] und *Feldman* [1951]. Wir werden auf die Befunde dieser Autoren in der Diskussion noch genauer eingehen.

Beziehungen zwischen Hypophyse und Milz sind klinisch bekannt in Form einer Milzvergrößerung im Rahmen der allgemeinen Splanchnomegalie bei Akromegalie (*Cushing* und *Davidoff* [1929]). Sie wurden experimentell bestätigt durch *Putnam*, *Teel* und *Benedict* [1929], denen es gelang, durch Injektion von Hypophysenvorderlappen-Extrakt bei Hunden eine Milzhypertrophie zu erzielen.

Aufgabe der vorliegenden Untersuchungen war, zu prüfen, ob es möglich ist, die von *Wolf-Heidegger* und *Schoenberg* beobachteten mikroskopisch-anatomischen Veränderungen der Milz auf experimentellem Weg an der Ratte zu reproduzieren.



Dabei sollten zunächst die Angaben der oben genannten Autoren über den Gewichtsverlust der Milz nach Hypophysektomie kontrolliert werden. Im Falle einer Bestätigung dieser Befunde war zu prüfen, ob die weiße und die rote Pulpa in gleichem oder ungleichem Maße von diesen regressiven Veränderungen betroffen werden. Schließlich war zu untersuchen, ob die allfälligen mikroskopisch-anatomischen Veränderungen des lymphatischen Gewebes der Milz bei der hypophysektomierten Ratte dem in der Einzelbeobachtung am Menschen festgestellten Bilde entsprechen.

II. Material und Methodik

Für unsere Versuche verwendeten wir Albinoratten¹ im Gewichte von rund 130 g. Die Hypophyse wurde auf dem pharyngealen Weg angegangen und mittels negativem Druck abgesaugt. Die operierten Tiere wurden – zusammen mit gleich gehaltenen Kontrolltieren von entsprechendem Ausgangsgewicht – zu verschiedenen Zeiten (2, 4, 6, 8 und 10 Wochen) nach der Operation mit Leuchtgas getötet und gewogen; hierauf wurde die Milz entnommen und das Milzgewicht auf der Analysenwaage bestimmt. Nach Fixierung der Organe in Bouin und Einbettung in Paraffin wurden von den Milzen 6–7 μ dicke Schnitte hergestellt und teils mit Azan, teils mit Hämatoxylin-Benzopurpurin gefärbt.

Von den 30 Versuchsratten wurden zwei Serien zu je 10 Tieren hypophysektomiert. Die 10 Tiere der ersten Serie wurden 4 Wochen nach der Operation getötet, während von den 10 Ratten der zweiten Serie je zwei nach 2, 4, 6, 8 und 10 Wochen getötet wurden. Das Gelingen der Hypophysektomie ergibt sich aus der Tatsache, daß bei den operierten Tieren keinerlei Gewichtszunahme, sondern sogar Reduktion des Körpergewichts erfolgte. Diese Tatsache ist aus den Tabellen I und II ersichtlich. Das Körpergewicht betrug in der ersten Serie sowohl bei den Kontrollen wie bei den hypophysenlosen Tieren zu Beginn des Versuchs 130 g. Während das durchschnittliche Tiergewicht bei der Kontrollgruppe auf 174 g anstieg, fiel es bei der hypophysektomierten Gruppe auf 128 g.

Zur Untersuchung über die quantitative Beteiligung der weißen und der roten Pulpa an der durch die Gewichtsbestimmung festgestellten Atrophie wurden von jeder Milz zehn Schnitte aus verschiedenen Regionen in 42facher Vergrößerung auf Papier projiziert und die Umrisse sowohl des ganzen Milzquerschnittes als auch der gesamten weißen Pulpa nachgezeichnet. Die Zeichnungen wurden ausgeschnitten und bei konstanter Luftfeuchtigkeit gewogen. Von den gezeichneten Schnitten jeder Milz wurde auf diese Art das durchschnittliche Papiergewicht der Zeichnungen des Gesamtschnittes und der weißen Pulpa ermittelt. Zur Feststellung des Mengenverhältnisses zwischen weißer und roter Pulpa (einschließlich der Kapsel, Gefäße und Trabekel) wurden diese Durchschnittsgewichte miteinander verglichen.

III. Befunde

A. Abnahme des Milzgewichtes nach Hypophysektomie

Tabelle I gibt uns die Daten der Kontrollratten. Das durchschnittliche Milzgewicht dieser Tiere betrug 1017,5 mg. Außer die-

¹ Für die Überlassung des wertvollen Tiermaterials, insbesondere für die Durchführung der Hypophysektomie, sind wir der CIBA AG, Basel (Herrn Prof. Dr. W. Schuler) zu besonderem Dank verpflichtet.

sem absoluten wurde auch das relative Milzgewicht, d. h. der Quotient aus Milz- und Körpergewicht bestimmt¹. Dieses betrug im Mittel 6,65.

Tabelle I. Kontrollratten. Das arithmetische Mittel des relativen Milzgewichtes beträgt 6,65, dasjenige des Körpergewichtes der Ratten der Serie 1 174 g.

Ratten Nr.	Bemerkungen	Körpergewicht g	absolutes Milzgewicht mg	relatives Milzgewicht $\left(\frac{\text{Milzgewicht} \times 1000}{\text{Körpergewicht}} \right)$
<i>Serie 1</i>				
R 11 N	Normalratten	170	1200	7,059
R 12 N	4 Wochen nach	174	880	5,058
R 13 N	Einsatz in den	162	1100	6,790
R 14 N	Versuch	188	1250	6,649
R 15 N	mit 130 g	178	870	4,888
<i>Serie 2</i>				
R 1		144	1500	10,417
R 2		132	840	6,364
R 3	Normalratten	122	800	6,558
R 4		142	1000	7,042
R 5		130	735	5,654

Die Gewichtsverhältnisse der hypophysenlosen Tiere ergeben sich aus Tabelle II. Das arithmetische Mittel der Milzgewichte bei der Serien betrug 478,5 mg und der durchschnittliche Quotient aus Milz- und Körpergewicht 4,36.

¹ Der Faktor 1000, mit dem die Milzgewichte sowohl bei den operierten wie bei den Kontrolltieren multipliziert wurden, dient zur Herstellung gleicher Maßeinheiten (g) und zur Erzielung übersichtlicherer Zahlen.

Tabelle II. Hypophysektomierte Ratten. Das arithmetische Mittel des relativen Milzgewichtes der Serie 2 beträgt 4,29 und das der Serie 1 4,44, was für alle hypophysektomierten Ratten einen durchschnittlichen Wert von 4,36 ergibt. Das durchschnittliche Körpergewicht der Ratten der Serie 1 beträgt 128 g.

Ratten Nr.	Dauer der Hyp.-ektomie (Wochen)	Körpergewicht g	absolutes Milzgewicht mg	relatives Milzgewicht $\left(\frac{\text{Milzgewicht} \times 1000}{\text{Körpergewicht}} \right)$
<i>Serie 1</i>				
1 hy	4	135	420	3,111
2 hy	4	123	415	3,374
3 hy	4	128	520	4,062
4 hy	4	142	580	4,085

Tabelle II (Fortsetzung)

Ratten Nr.	Dauer der Hyp.-ektomie (Wochen)	Körpergewicht g	absolutes Milzgewicht mg	relatives Milzgewicht $\left(\frac{\text{Milzgewicht} \times 1000}{\text{Körpergewicht}} \right)$	
<i>Serie 1</i>					
5 hy	4	130	582	4,477	
6 hy	4	112	790	7,054	
7 hy	4	135	475	3,519	
8 hy	4	136	415	3,052	
9 hy	4	118	720	6,102	
10 hy	4	126	700	5,556	
<i>Serie 2</i>					
Hy 101	2	90	782	8,689	8,8
Hy 102	2	75	667	8,893	
Hy 103	4	96	535	5,573	5,3
Hy 104	4	85	427	5,024	
Hy 105	6	115	300	2,609	2,6
Hy 106	6	100	264	2,640	
Hy 107	8	114	250	2,193	2,6
Hy 108	8	90	277	3,078	
Hy 109	10	115	218	1,896	2,1
Hy 110	10	100	234	2,340	

Unser Material zeigt somit, daß nach Hypophysektomie eine Milzatrophy auftritt, bei der das Milzgewicht auf ungefähr zwei Drittel gegenüber den Kontrollratten reduziert wird. Dieses Ergebnis ist in Abb. 1 graphisch dargestellt. Zur Kontrolle der Signifikanz berechneten wir den Quotienten $\frac{M_2 - M_1}{\sqrt{\sigma_{M_1}^2 + \sigma_{M_2}^2}}$, der einen Grenzwert t erreichen oder überschreiten muß, welcher nach den Tabellen zur Beurteilung statistischer Zahlen von S. Koller [1953] für unser Material 3,29 beträgt. M_1 und M_2 sind die arithmetischen Mittel des relativen Milzgewichtes bei den hypophysenlosen und bei den Kontrollratten. σ_{M_1} und σ_{M_2} sind die mittleren Fehler der Mittelwerte. Wir erhielten einen Quotienten von 3,41, der uns die Signifikanz der Gewichts-differenz und damit das Eintreten einer Milzatrophy nach Hypophysenexstirpation statistisch eindeutig bestätigt.

Aus den Zahlen der zweiten Serie in Tabelle II ist ferner eine progressive Gewichtsabnahme der Milzen in Abhängigkeit von der Dauer des hypophysenlosen Zustandes ersichtlich. Das relative Milzgewicht der 2-Wochen-hypophysenlosen Tiere beträgt 8,79, das

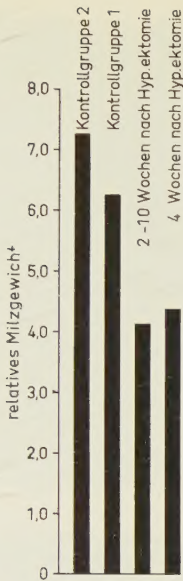


Abb. 1. Gewichtsverlust der Milz nach Hypophysektomie.

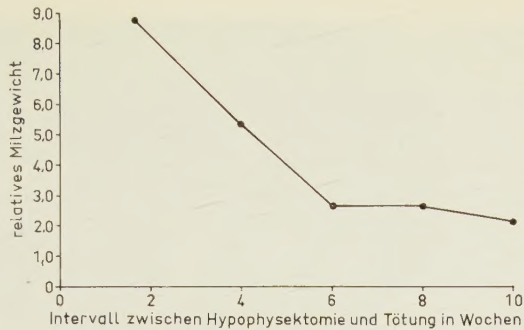


Abb. 2. Fortschreitende Gewichtsabnahme der Milz nach Hypophysektomie unter Berücksichtigung des Intervalles zwischen Operation und Tötung.

der 10-Wochen-hypophysenlosen jedoch nur 2,11. Abb. 2 gibt diese Verhältnisse in graphischer Darstellung wider. Wir sind uns jedoch durchaus bewußt, daß dieses Ergebnis kritisch zu bewerten ist, da sich die einzelnen Punkte der Kurve jeweils nur aus zwei Beispielen ergeben¹. Die Progredienz der Atrophie geht jedoch deutlich parallel mit der Intensität der im folgenden beschriebenen mikroskopisch-anatomischen Veränderungen.

B. Quantitative Beteiligung der weißen und der roten Pulpa an der Milzatrophie

Die Durchsicht der mikroskopischen Präparate erweckte den Eindruck einer stärkeren Beteiligung des lymphatischen Gewebes an den regressiven Veränderungen gegenüber der roten Pulpa. Die Malpighischen Körperchen schienen spärlicher und kleiner als in den Präparaten normaler Ratten. Die quantitativen Untersuchungen nach der oben angeführten Methode ergaben jedoch keine Verifizierung dieses Befundes. Rote und weiße Pulpa dürften vom Fehlen eines hypophysären Faktors somit in ungefähr gleichem Maße betroffen werden. Die Negativität dieses Resultates wurde ebenfalls durch die Signifikanzberechnung erhärtet².

¹ Eine ähnliche Kurve, die zudem auf einer größeren Zahl von Fällen basiert, erhielt auch Perla [1936].

² Für dieses Material beträgt der genannte Quotient nach den Tabellen von

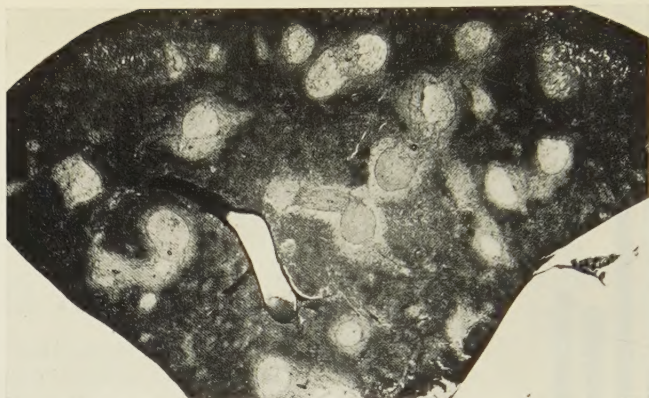


Abb. 3. Kontrollratte R₂. Azan. 16:1.

C. Mikroskopisch-anatomische Befunde

Das lymphatische Gewebe der Milzen von Normalratten zeigte folgendes Bild:

- a) An den Follikeln sind Reaktionszentrum und peripherer Lymphocytenwall deutlich zu erkennen (Abb. 5, 7 und 12). Das Reaktionszentrum baut sich entweder zur Hauptsache aus Lymphocyten und wenigen Reticulumzellen oder fast ausschließlich aus Reticulumzellen auf, die in lebhafter mitotischer Teilung begriffen sind (Abb. 10, 12, 14, 16).
- b) Eine schmale bindegewebige Hülle grenzt die einzelnen Follikel scharf ab, was besonders schön in den mit Azan gefärbten Schnitten zum Ausdruck kommt (Abb. 3, 5).



Abb. 4. Hypophysektomierte Ratte Hy 110. Azan. 16:1.

S. Koller 3,31, während wir aus unseren Zahlenverhältnissen nur einen solchen von 1,67 erhielten.

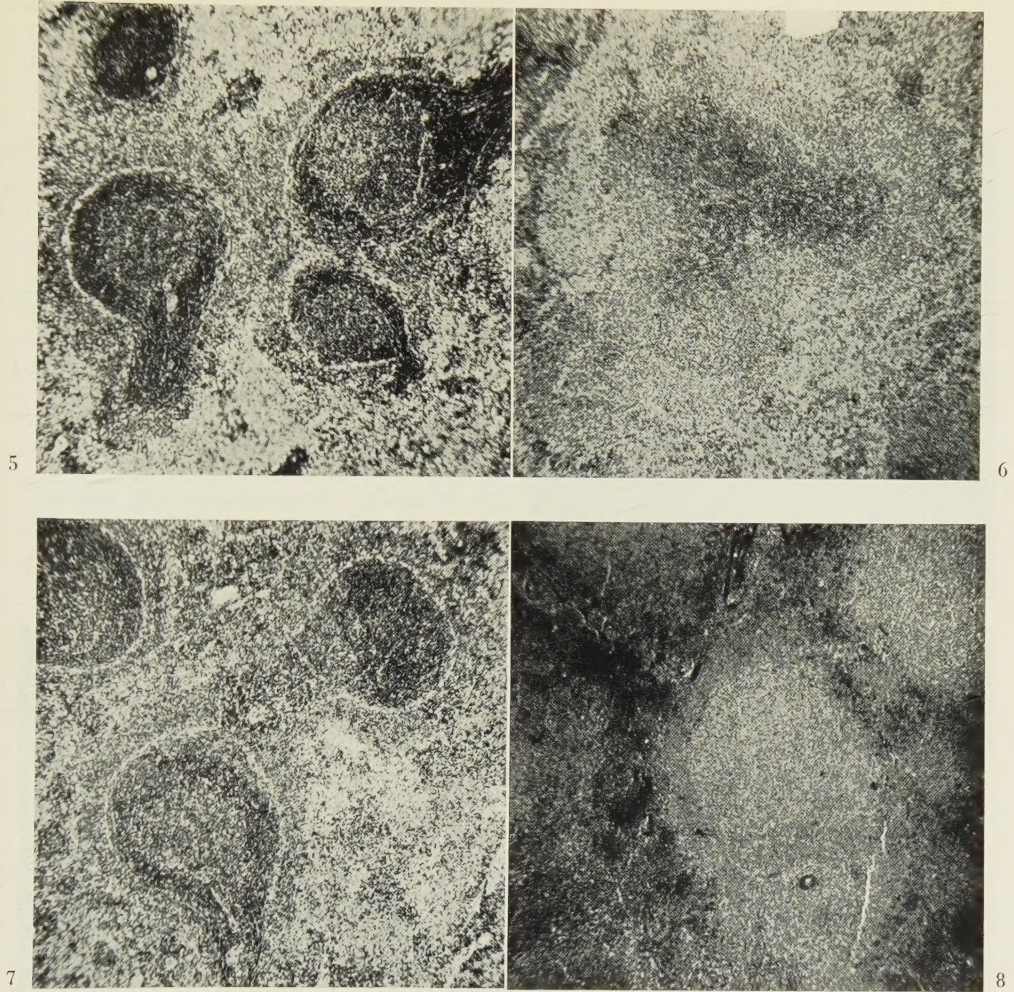


Abb. 5 und 7. Kontrollratten (R_3 und R_4). Hämatoxylin-Benzopurpurin. 56:1. –
 Abb. 6. Hypophysektomierte Ratte Hy 108. Hämatoxylin-Benzopurpurin. 56:1. –
 Abb. 8 und 9. Hypophysektomierte Ratten (Hy 104 und Hy 109). Hämatoxylin-Benzopurpurin. 56:1.

- c) Eine perifollikuläre Hülle, bestehend aus Lymphocyten, setzt sich relativ klar gegen die rote Pulpa ab und wird durch die bindegewebige Hülle scharf gegen den Follikel begrenzt (Abb. 3, 5, 7.).

Nach Hypophysektomie machten die lymphatischen Strukturen bei Betrachtung mit schwacher Vergrößerung einen deutlich verwaschenen Eindruck (Abb. 4, 6, 8, 9). Die Unterteilung in Reak-

tionszentrum und peripheren Lymphocytenwall war meist verschwunden (Abb. 8, 9). In den Fällen, wo die Reaktionszentren noch zu erkennen waren, setzten sich diese fast ausschließlich aus

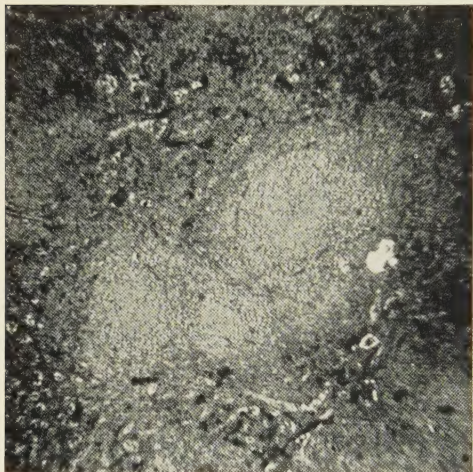
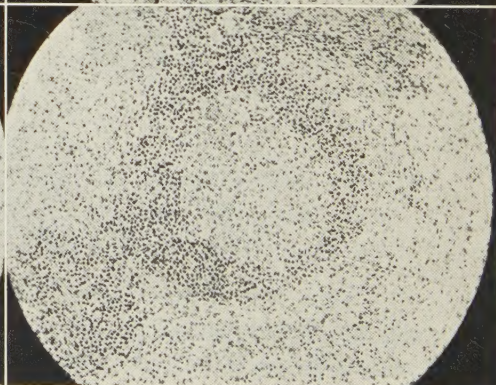
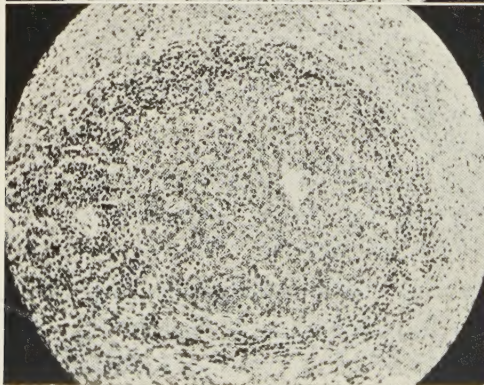
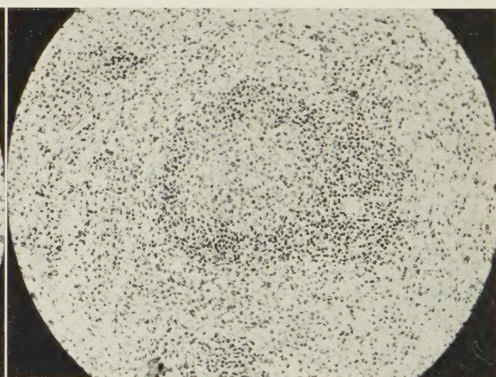
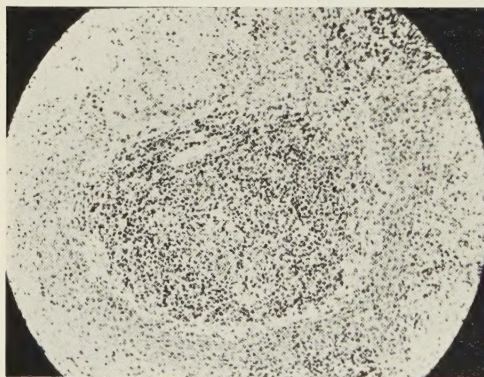


Abb. 10 und 12. Kontrollratten (R_5 und R_1). Hämatoxylin-Benzopurpurin. 130:1. – Abb. 11 und 13. Hypophysectomierte Ratten (Hy 109 und Hy 110). Hämatoxylin-Benzopurpurin. 130:1.



locker angeordneten Retikulumzellen zusammen, die aber, im Gegensatz zu den Normalbefunden, keine oder nur sehr spärliche Mitosen aufwiesen (Abb. 11, 13, 15, 17).

Die bindegewebige Hülle, die in den Milzen intakter Ratten Follikel und perifollikuläre Hülle scharf voneinander trennten, waren meist überhaupt nicht oder doch nur sehr spärlich und unzusammenhängend ausgebildet (Abb. 4, 6, 8, 9).

Aus diesem Grunde konnte eine perifollikuläre Hülle nicht eindeutig differenziert werden. Auch der Übergang zur roten Pulpa gestaltete sich dadurch unschärfer als bei den Kontrolltieren (Abb. 6, 8, 9).

Alle diese Befunde waren um so deutlicher ausgeprägt, je länger das Intervall zwischen Hypophysektomie und Tötung war.

IV. Diskussion

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen, daß das Vorhandensein einer intakten Hypophyse für das richtige morphologisch-funktionelle Verhalten des lymphatischen Gewebes der Milz offensichtlich erforderlich ist.

Die Milz verliert nach Hypophysenexstirpation rund ein Drittel ihres Gewichtes. *Perla* [1936] und *Feldman* [1951], die ihre hypophysenlosen Ratten bis zu fünf Monaten am Leben erhalten konnten (was mit ziemlich großen Schwierigkeiten verbunden ist), beobachteten sogar einen Gewichtsverlust von etwa 50%. Eventuell kann allerdings für diese Gewichtsabnahme eine als Folge des Hypophysenwegfalls auftretende Anämie (*Crafts* [1946] und *Gordon* und *Charipper* [1947]) mit verantwortlich gemacht werden.

Daß es sich bei den regressiven Veränderungen der Milz nicht um eine Folge des Operationstraumas, sondern wirklich um den Ausfall der Hypophyse handelt, bewies *Perla*, indem er bei einer Gruppe von Ratten die Hypophyse zwar freilegte, aber nicht entfernte. Die Milz dieser Tiere ergab völlig normale Befunde. Dasselbe Resultat erhielt *Perla*, wenn er nur den Hypophysenhinterlappen entfernte.

Nimmt man an, die Beeinflussung des lymphatischen Gewebes durch den Hypophysenvorderlappen vollziehe sich mittels eines der bekannten glandotropen Hormone, so müßten unsere Befunde durch Adrenalektomie, Thyreoidektomie oder Kastration reproduzierbar sein. Verschiedene Autoren haben aber nach Entfernung sowohl der Nebennieren (*Jaffe* [1924, 1927]; *Simpson*, *Dennison* und *Koren-*

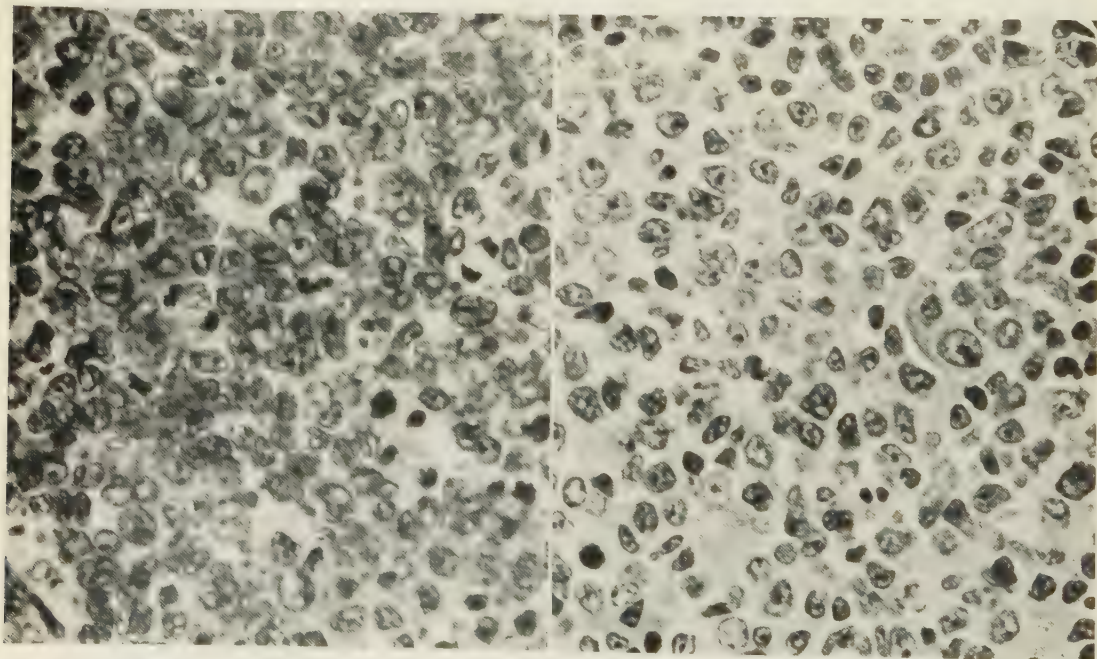
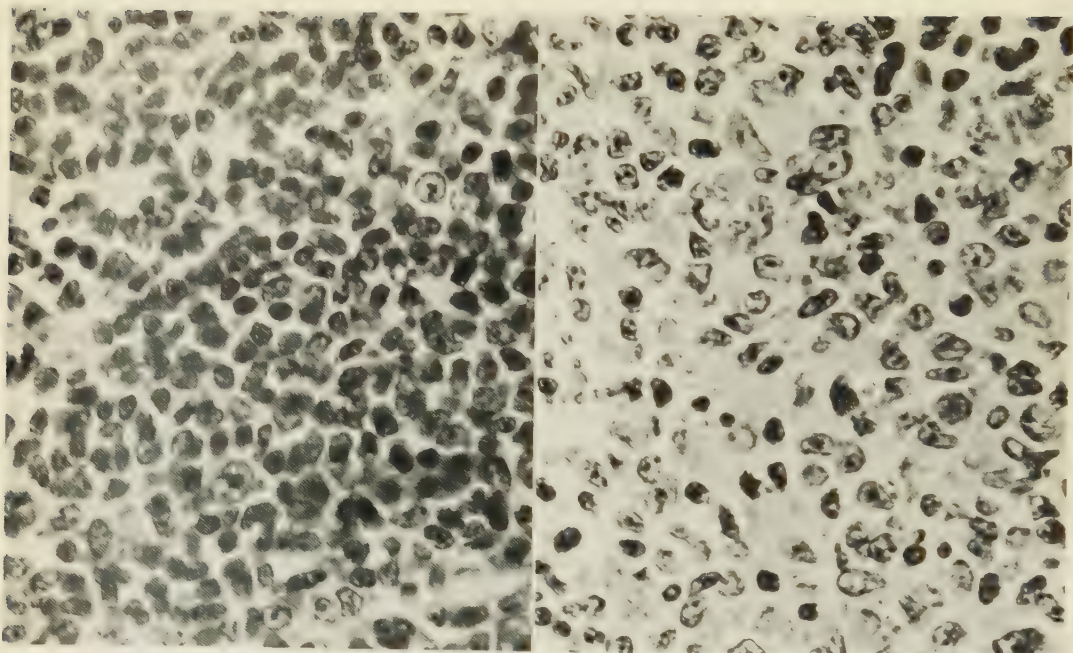


Abb. 14 und 16. Ausschnitte aus Abb. 10 und 12. 800:1. — Abb. 15 und 17. Ausschnitte aus Abb. 11 und 13. 800:1.

chevsky [1934]; *Reinhardt and Holmes* [1940]; *Houssay, Del Castillo and Pinto* [1941]; *Dougherty and White* [1944]; *Hartman and Brownell* [1949]), wie der Gonaden (*Marine, Manley and Baumann* [1924]; *Lauson, Golden and Sevringhaus* [1939]; *Chiodi* [1940]; *Reinhardt and Wainmann* [1942]) sogar eine Hyperplasie des lymphatischen Gewebes nachgewiesen. Bei Normalratten konnte *Feldman* mit Thyroxin keine Milzhyperplasie hervorrufen. Auch konnte er mit diesem Hormon die Milzatrophie bei hypophysektomierten Ratten nicht beheben. Dies war hingegen möglich durch Injektion des somatotropen Hypophysenhormons.

Wir kommen zum Schluß, daß die beobachtete Gewichtsabnahme der Milz nicht Ausdruck der allgemeinen Reduktion des Gesamtkörpers und seiner Organe ist, sondern daß ihr, wie wir gesehen haben, eine spezifische, mikroskopisch nachweisbare Atrophie zu Grunde liegt. Es fehlt somit ein lymphatotrop wirkender Faktor des Hypophysenvorderlappens, der das normale Verhalten des lymphatischen Apparates kontrolliert; es erscheint durchaus möglich, daß es sich dabei um eine Nebenwirkung des somatotropen Hormons handelt.

Zusammenfassung

1. Die beim hypophysengeschädigten Menschen beobachteten regressiven Veränderungen der Milz konnten durch Hypophysektomie bei der Ratte reproduziert werden.

2. Bei den hypophysektomierten Ratten erfolgte eine statistisch signifikante Gewichtsabnahme der Milz auf rund zwei Drittel gegenüber den Kontrolltieren.

3. Rote und weiße Pulpa waren an der Atrophie ungefähr in gleichem Maße beteiligt.

4. Die mikroskopische Untersuchung zeigte starke Unterschiede im Bau des lymphatischen Apparates der Milz hypophysenloser Tiere gegenüber den Normalratten. So war in den meisten Fällen weder eine Differenzierung in Reaktionszentrum und peripheren Lymphocytenwall, noch eine solche in bindegewebige und perifollikuläre Hülle möglich. Waren Reaktionszentren noch zu erkennen, so bestanden sie lediglich aus locker angeordneten Reticulumzellen, die keine oder nur spärliche Mitosen aufwiesen.

5. Die degenerativen Veränderungen der Milz dürften durch das Fehlen eines lymphatotrop wirkenden Faktors des Hypophysenvorderlappens ausgelöst werden.

Summary

1. The regressive changes of the spleen found in patients with damaged pituitary glands were reproduced in the rat after hypophyseal resection.

2. A statistically significant loss of roughly $\frac{2}{3}$ of the splenic weight occurred as compared with the control animals.

3. Red and white pulpa were about equally involved.

4. Marked differences were shown in the lymphatic apparatus on microscopic examination as compared to the normal rats. In most cases it was impossible to differentiate reaction centres and peripheral lymphocyte wall or connective tissue with perifollicular capsule. If reaction centers were seen they consisted only of loosely arranged reticulocytes which showed few or no mitoses.

5. The degenerative changes could be caused by a missing lymphogenic factor in the anterior pituitary.

Résumé

1. Les modifications régressives de la rate que l'on observe chez l'homme après une altération de l'hypophyse, peuvent être reproduites chez le rat par hypophysectomie.

2. L'hypophysectomie détermine chez cet animal une diminution pondérale de la rate: la rate est réduite aux $\frac{2}{3}$ du poids trouvé chez des témoins. Cette diminution est significative du point de vue statistique.

3. L'atrophie intéresse aussi bien la pulpe rouge que la pulpe blanche.

4. L'examen histologique montre de grandes différences dans la structure de l'appareil lymphatique splénique chez des rats privés d'hypophyse par comparaison aux rats normaux. Dans la plupart des cas il n'est pas possible de différencier des centres germinatifs et une couronne lymphocytaire dans les follicules; si des centres germinatifs sont présents, ils sont composés uniquement de cellules réticulaires en réseau lâche, ne présentant que peu de mitoses ou point du tout.

5. Ces altérations régressives de la rate pourraient être déterminées par l'absence d'un facteur lymphotrope du lobe antérieur de l'hypophyse.

LITERATUR

- Ascoli, G. et Legnani, T.: L'hypophyse est-elle un organe indispensable à la vie? Arch. ital. Biol. 59: 235-268 (1913).
- Chiodi, H.: The relationship between the thymus and sexual organs. Endocrinology 26: 107-116 (1940).
- Crafts, R. C.: Effects of hypophysectomy, castration, and testosterone propionate on hemopoiesis in the adult male rat. Endocrinology 39: 401-413 (1946).
- Cushing, H. and Davidoff, L. M.: The pathological findings in four autopsied cases of acromegaly with a discussion of their significance. Monograph, Rockefeller Inst. 22: 1-131 (1927).
- Dougherty, T. F. and White, A.: Influence of the hormones of lymphoid tissue structure and function. The role of the pituitary adrenotrophic hormone in the regulation of the lymphocytes and other cellular elements of the blood. Endocrinology 35: 1-14 (1944).
- Feldman, J. D.: Endocrine control of lymphoid tissue. Anat. Rec. 110: 17-31 (1951).
- Gordon, A. S. and Charipper, H. A.: The endocrine system and hemopoiesis. Bull. N. Y. Acad. Sci. 48: 615-640 (1946).
- Hartman, F. A. and Brownell, K. A.: The adrenal gland; p. 421/422 (Lea and Febiger, Philadelphia 1949).
- Houssay, B. A. and Lascano-Gonzalez, J. M.: La rate des chiens hypophysoprives. C. R. Soc. biol. 118: 487 (1935 I).

- Houssay, B. A.; del Castillo, E. B. and Pinto, A.: Acción de la suprarenalectomiz sobre el timo y los ganglios. Rev. Soc. argent. Biol. 17: 26–39 (1941).
- Jaffe, H. L.: The influence of the suprarenal gland on the thymus. J. exp. Med. 40: 325–342 und 753–759 (1924). – The suprarenal gland. Arch. Path. 3: 414–453 (1927).
- Koller, S.: Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen; 3. Aufl., p. 36/37, Tafel 7 (D. Steinkopff, Darmstadt 1953).
- Kraus, E. J.: Zur Kenntnis der Nanosomie. Beitr. path. Anat. 65: 535–572 (1919).
- Lauson, H. D.; Golden, J. D. and Sevringhaus, E. L.: The rate of increase in hypophyseal gonadotropic content following ovariectomy in the rat, with observations on gland weights. Endocrinology 25: 47–51 (1939).
- Marine, D.; Manley, O. T. and Baumann, E. J.: The influence of thyroidectomy, gonadectomy, suprarenalectomy, and splenectomy on the thymus gland of rabbits. J. exp. Med. 40: 429–444 (1924).
- Perla, D.: Relation of the hypophysis to the spleen. J. exp. Med. 63: 599–615 (1936).
- Putnam, T. J.; Teel, H. M. and Benedict, E. B.: Studies in acromegaly. VIII. Experimental canine acromegaly produced by injection of anterior lobe pituitary extract. Arch. Surg. 18: 1708–1736 (1929).
- Reinhardt, W. O. and Holmes, R. O.: Thymus and lymph nodes following adrenalectomy and maintenance with NaCl in the rat. Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. 45: 267–270 (1940).
- Reinhardt, W. O. and Wainman, P.: Effect of thyroidectomy, castration and replacement therapy on thymus, lymph nodes, spleen in male rats. Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. 49: 257–260 (1942).
- Schönberg, S. und Wolf-Heidegger, G.: Zur Frage des hypophysären Infantilismus. Schweiz. Z. Path. Bakt. 4: 467–501 (1941).
- Simpson, S. L.; Dennison, M. and Korenchevsky, V.: Some effects of adrenalectomy in male rats. J. Path. Bact. 39: 569–590 (1934).
- Smith, P. E.: Hypophysectomy and a replacement therapy in the rat. Amer. J. Anat. 45: 205–274 (1930).

Eingegangen 23. Dezember 1957

